INTRODUCTION

Distinction globale du soi et du non soi

Mécanismes de protection

- Physiques : revêtement cutanéo-muqueux, ciliature bronchique, péristaltisme intestinal
- Cellulaires :cellules phagocytaires, cytotoxiques
- Humoraux : lysozyme, complément, interférons…

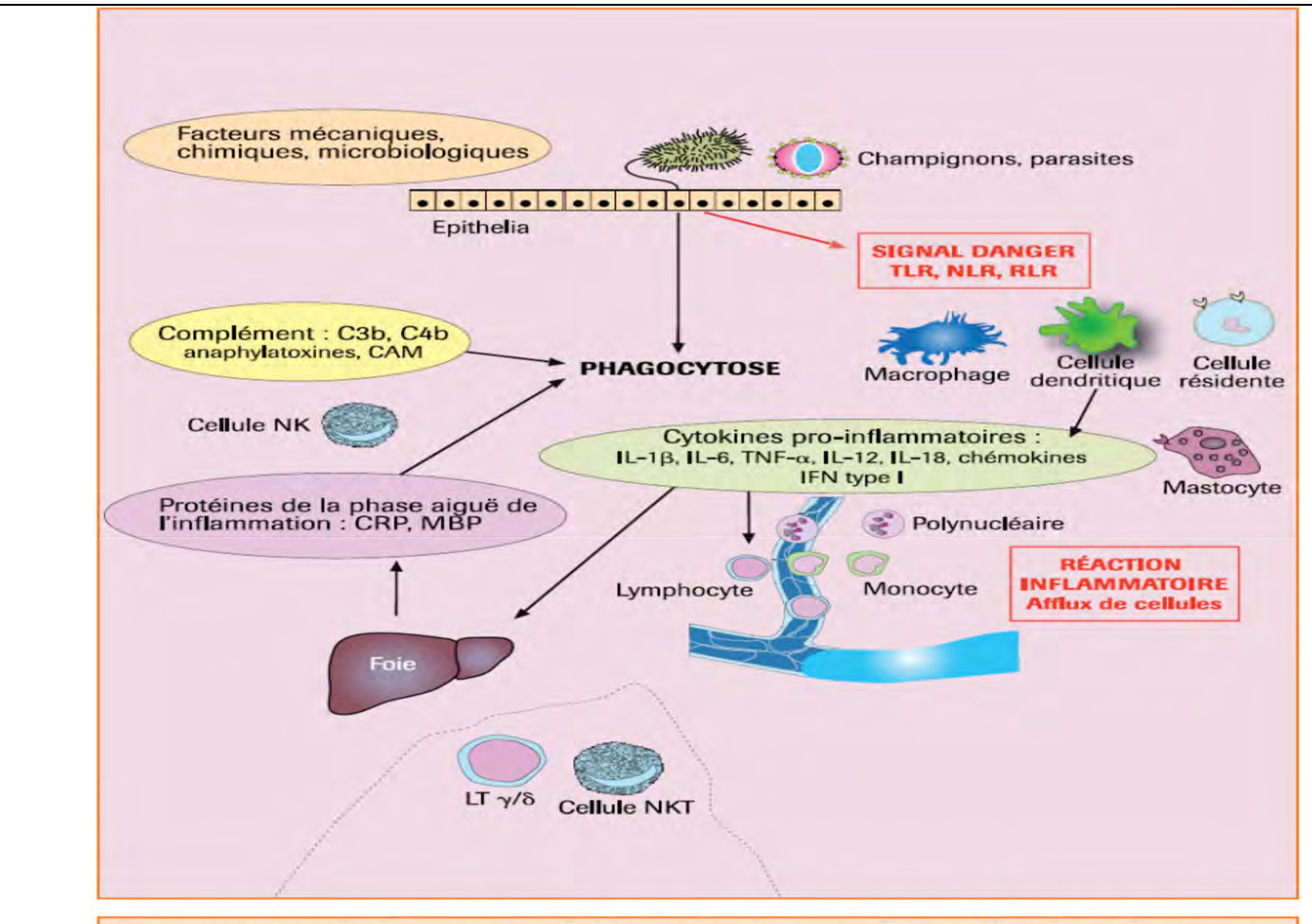
Réponse immédiate, non spécifique, non adaptative

S'oppose à la pénétration, à la persistance et à la multiplication des agents infectieux

Première en terme de phylogénie : première ligne de défense

Repose sur des mécanismes mobilisables en quelques secondes ou minutes et non spécifiques du pathogène

- **Phagocytose par les macrophages et PNN**
- **Cytotoxicité par les cellules NK**
- **Libération d'enzymes hydrolytiques, peptides antimicrobiens**
- **Libération d'intermédiaires oxydatifs par les phagocytes**
- **Activation du complément par la voie alterne, voie des lectines ou par la CRP**



L'immunité innée constitue la première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes. Elle met en jeu des mécanismes constitutifs : la barrière cutanéomuqueuse, la phagocytose, et inductibles : la réponse inflammatoire qui est déclenchée par des interactions entre composants infectieux et récepteurs cellulaires (TLR) ou solubles (complément). Les cytokines pro-inflammatoires libérées et l'activation du complément vont permettre le recrutement de cellules immunitaires (monocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) au site inflammatoire et la production de molécules qui vont assurer une phagocytose plus efficace (opsonines). D'autres cellules à la frontière de l'immunité spécifique participent également à la réponse innée : les cellules NK, NKT et les LT γ/δ.

REACTION INFLAMMATOIRE ET PHAGOCYTOSE

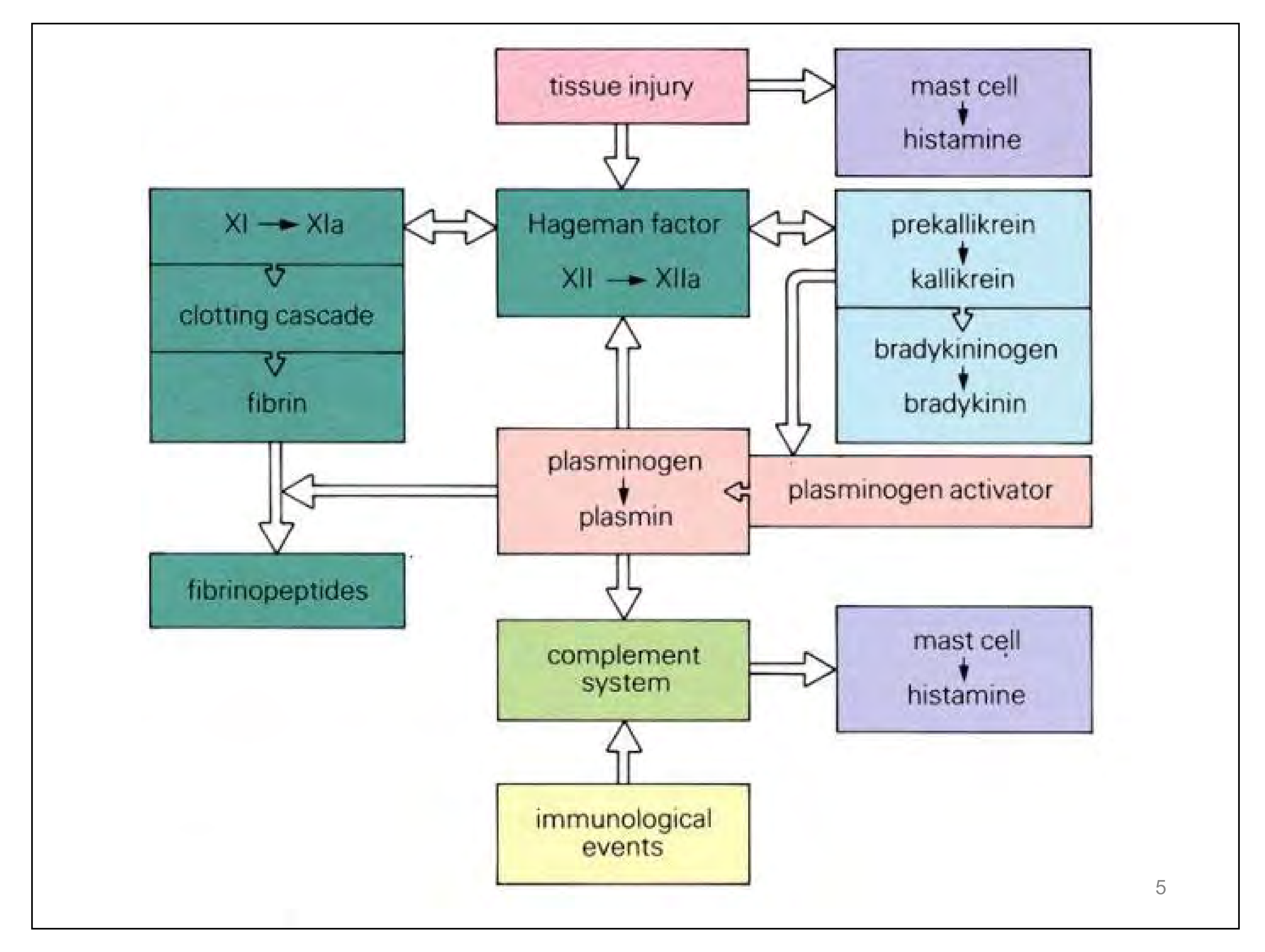
- **INFLAMMATION : conséquence de l'activation**
  - Des plaquettes et mastocytes
  - De protéines sériques:
    - Coagulation
    - Kinines
    - Fibrinolyse
    - Complément (alterne, lectine)

  } Vasodilatation
  Accroissement de P.V
  Margination des P.N, diapédèse
  Hyperthermie locale

- **FONCTION PHAGOCYTAIRE**
  - Mécanismes de lyse indépendants de l'O_2
    - Protéines cationiques : bactéricidie
    - ↑pH du phagosome puis↓
    - Action du lysozyme
  - Action bactéricide dépendant de l'O_2
    - Radicaux oxygénés libres et H_2O_2
    - Myéloperoxydase + halogénures → hypohalites

FONCTION NATURAL KILLER (N.K.)

- **ACTION ANTI-VIRALE**


tissue injury
mast cell
histamine
XI → XIa
clotting cascade
fibrin
Hageman factor
XII → XIIa
prekallikrein
kallikrein
bradykininogen
bradykinin
plasminogen
plasmin
plasminogen activator
fibrinopeptides
complement system
mast cell
histamine
immunological events
5

PHAGOCYTOSE

CHIMIOTACTISME

- MIGRATION ORIENTEE DES PHAGOCYTES
- FACTEURS CHIMIOTACTIQUES

  D'origine bactérienne

  - Peptides formylés (fMLP : formyl-met-leu-phe, fMP)

  Fragments du complément

  - C5a
  - C5b67

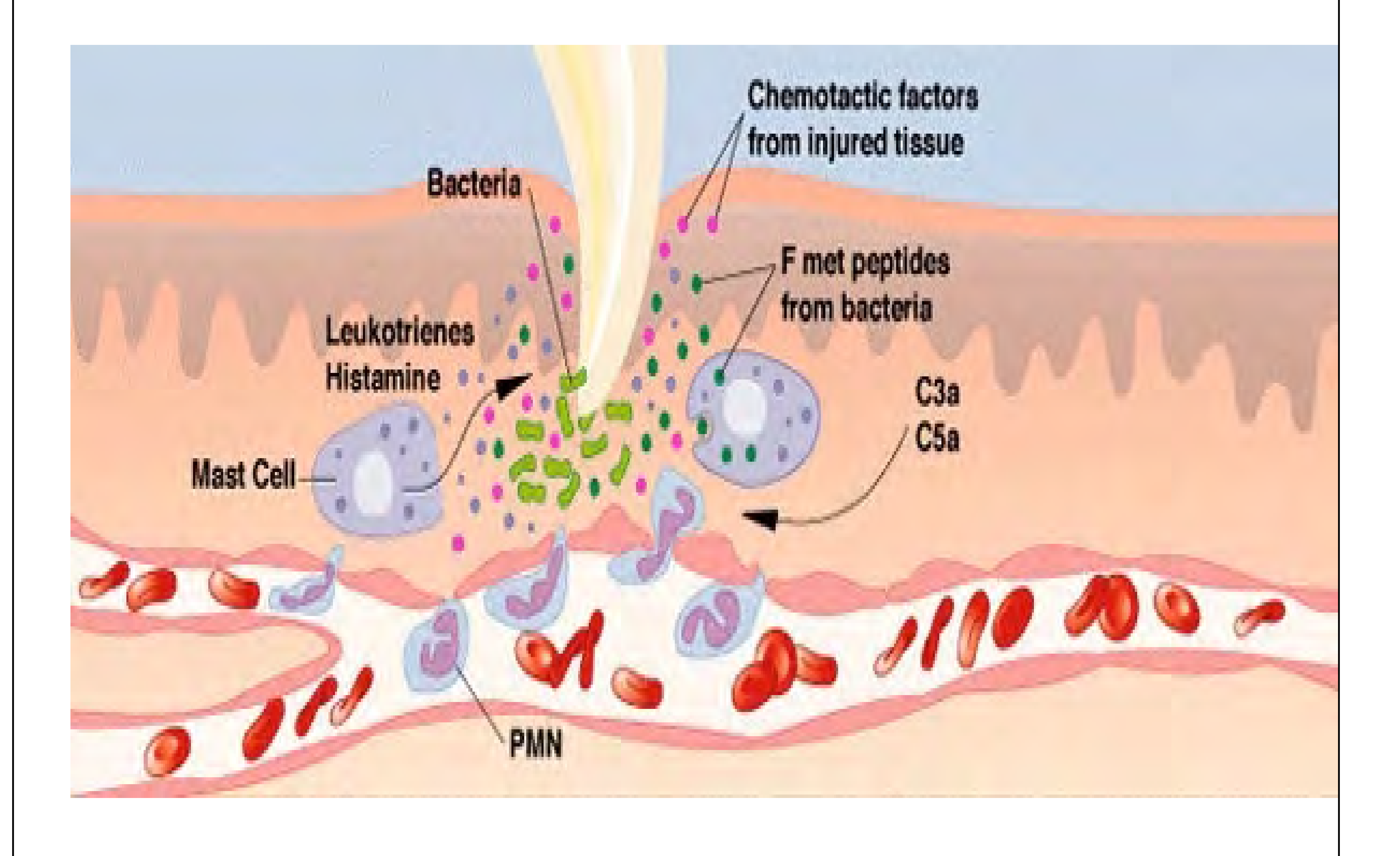
  D'origine leucocytaire : masto., P.N, P.B., macrophages

  - LTB4
  - PAF
  - Chimiokines (cxc) IL-8, MCP-1, MIP-1, kallikréines, PDF, prostaglandines

CAPTURE

- INTERACTION MOLECULAIRE MEMBRANE / PAROI
  - Rôle d'un ensemble de lectines
- INTERACTION PAR L'INTERMEDIAIRE D'OPSONINES
  - C3bi et CR3 (CD11b/CD18) +++
  - C1q et récepteur
  - IgG et RFcγ

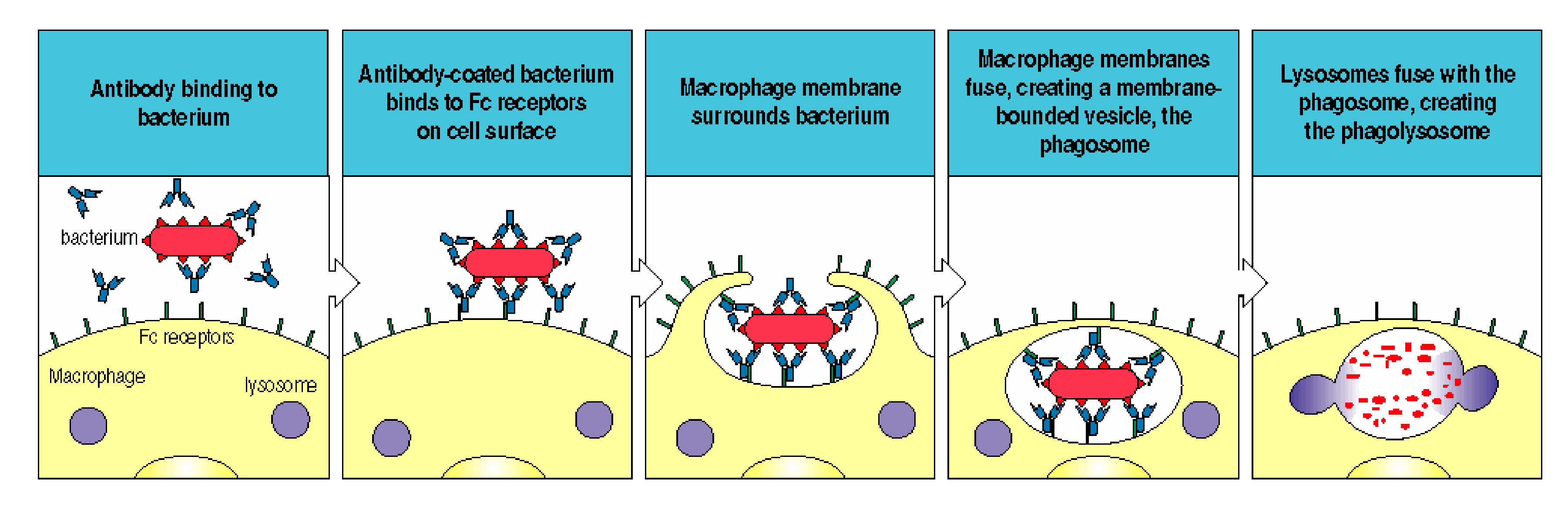
MIGRATION DES PN



OPSONISATION

Facilitation de la phagocytose via :

- RFc des Ig .
- Récepteur pour le C3b et C4b du complément.

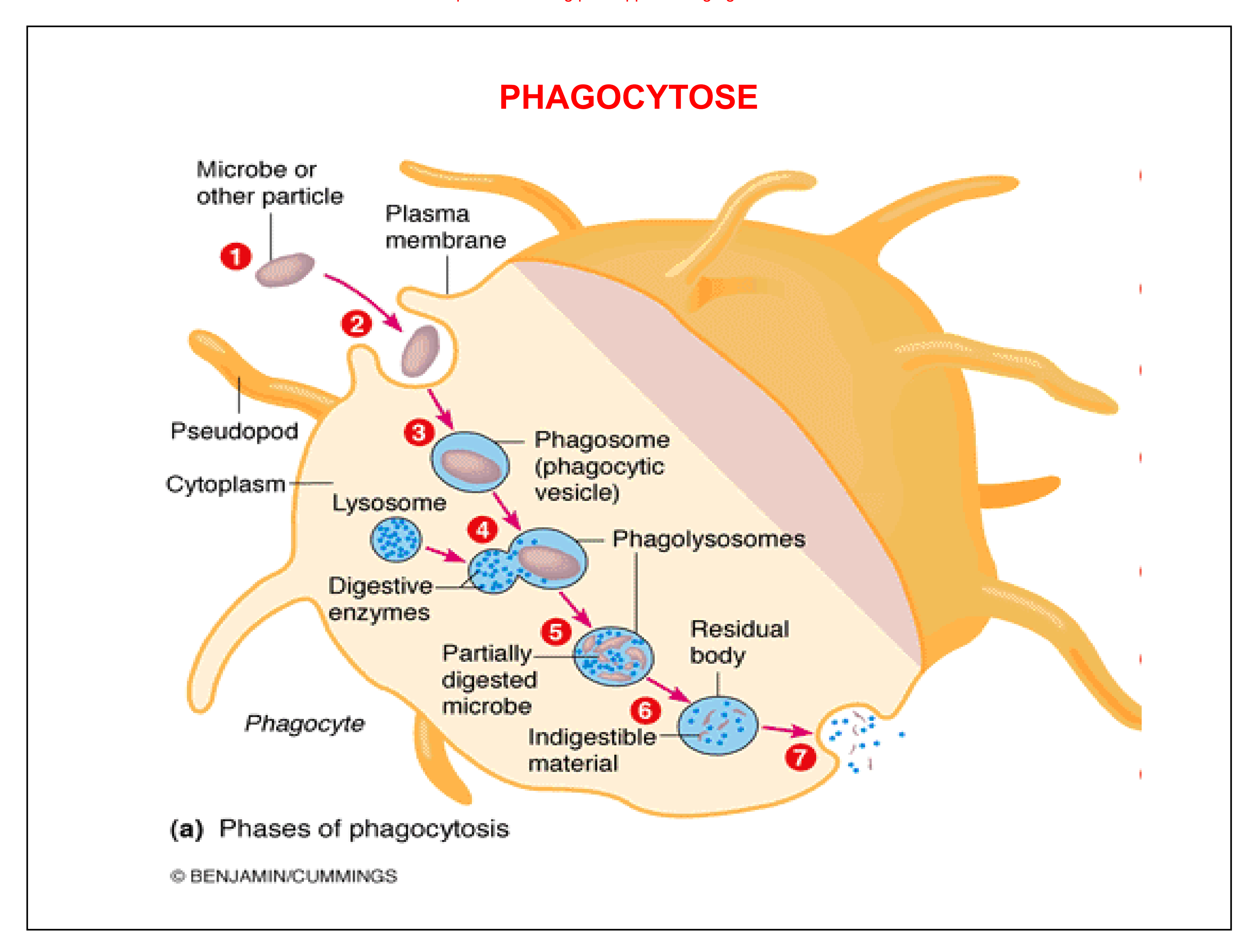


PHAGOCYTOSE

ENDOCYTOSE

- FORMATION DE PHAGOSOME
  - AUGMENTATION DE CONSOMMATION D'O2
  - AUGMENTATION DE PRODUCTION D'Ac. Lactique
  - STIMULATION DU CYCLE DES HEXOSES MONOPHOSPHATES
- FORMATION DE PHAGOLYSOSOME
  - ROLE IMPORTANT DE L'ACIDIFICATION DU PHAGOSOME
  - ROLE MAJEUR DU CONTENU DES GRANULES
    - Granulations azurophiles ou primaires
      - Myéloperoxydase, défensines : bactéricidie
    - Granulations spécifiques ou secondaires
      - Augmentation de CR3
      - Activation de NADPH-oxydase

PHAGOCYTOSE

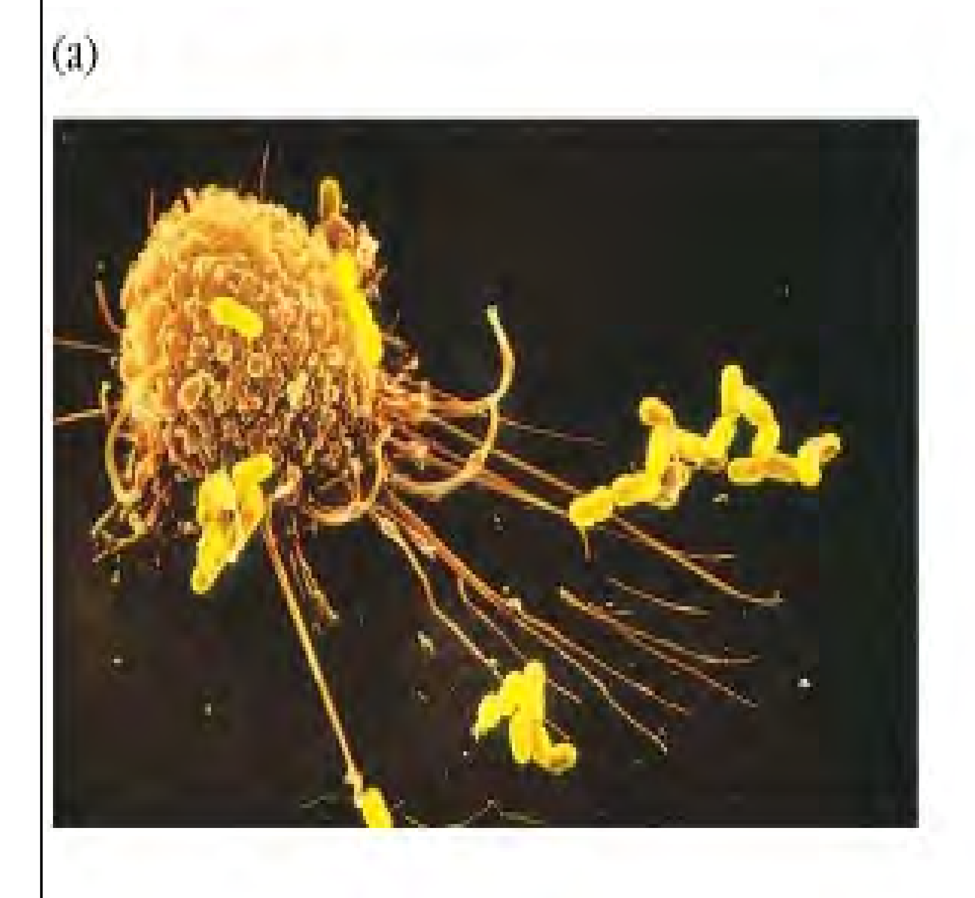


(a) Phases of phagocytosis

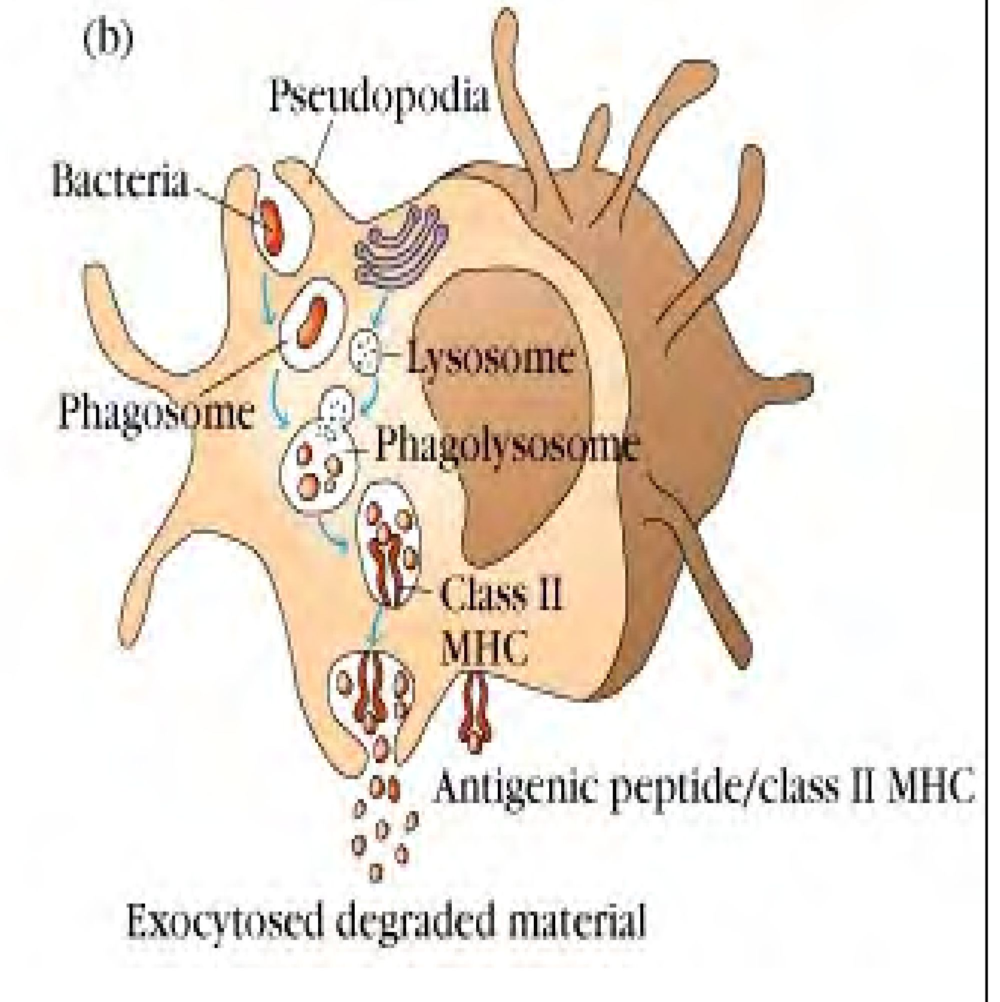
PHAGOCYTOSE

- Phénomène actif et consommateur d'énergie
- Efficacité accrue par l'opsonisation

(a)



(b)



PHAGOCYTOSE

Polynucléaires neutrophiles

- c'est le type de polynucléaires le plus important en nombre et en fonction
- 1ère ligne de défense contre de nombreux types de germes
- tuent les microbes intracellulaires de façon

Macrophages

- Poumon : macrophages alvéolaires
- Tissus conjonctifs : histiocytes
- Rein : cellules mésangiales
- Foie : cellules de Küpfer
- Cerveau : microglie
- Os : ostéoclastes

Les cellules dendritiques

- Différents dénominations selon le site et la l'état de différenciation/activation

– peau et muqueuses : cellules de Langerhans
– organes : cellules dendritiques interstitielles
– organes lymphoïdes : cellules dendritiques interdigitantes
– sang : cellules dendritiques circulantes

PHAGOCYTOSE

Microbicidie (ou bactéricidie) intracellulaire

Deux mécanismes différents

Microbicidie dépendante d'oxygène	Microbicidie indépendante d'oxygène
Réactifs intermédiaires dériivés d'O2 • 0_2^- (anion superoxyde) • OH (radicaux hydroxyde) • H_2O_2 (peroxyde d'0_2^-) • CLO- (anion hypochlorite) Réactifs intermédiaires dérivés d'azote - NO (oxyde nitrique) - NO2 (dioxyde d'azote)	- Défensines (peptides cytotoxiques) - Enzymes hydrolytiques -- Lysozyme - TNF

PHAGOCYTOSE

Microbicidie (ou bactéricidie) intracellulaire

Action bactericide des phagocytes dépendant de l'O_2

La phagocytose s'accompagne d'une explosion de l'activité respiratoire générant des substances toxiques dérivés de l'oxygène :

Anion superoxide O^{2-}
Peroxyde d'hydrogen H_2O_2
Radical hydroxyl OH^-
Hypohalites OCl^-
Ions halides Cl^-
Oxyde Nitrique NO

Ces dérivés oxyés générés dans le macrophage et le neutrophile lors de "l'explosion respiratoire " participent à la destruction du microbe ingéré.

PHAGOCYTOSE

Microbicidie (ou bactéricidie) intracellulaire

Protéines impliquées dans la bactéricidie indépendante de l'O_2

Lysozym : enzyme saccharolytique détruit la paroi des bactéries Gram +

Lactoferrine : prive la bactérie en fer en s'y fixant avec haute affinité.

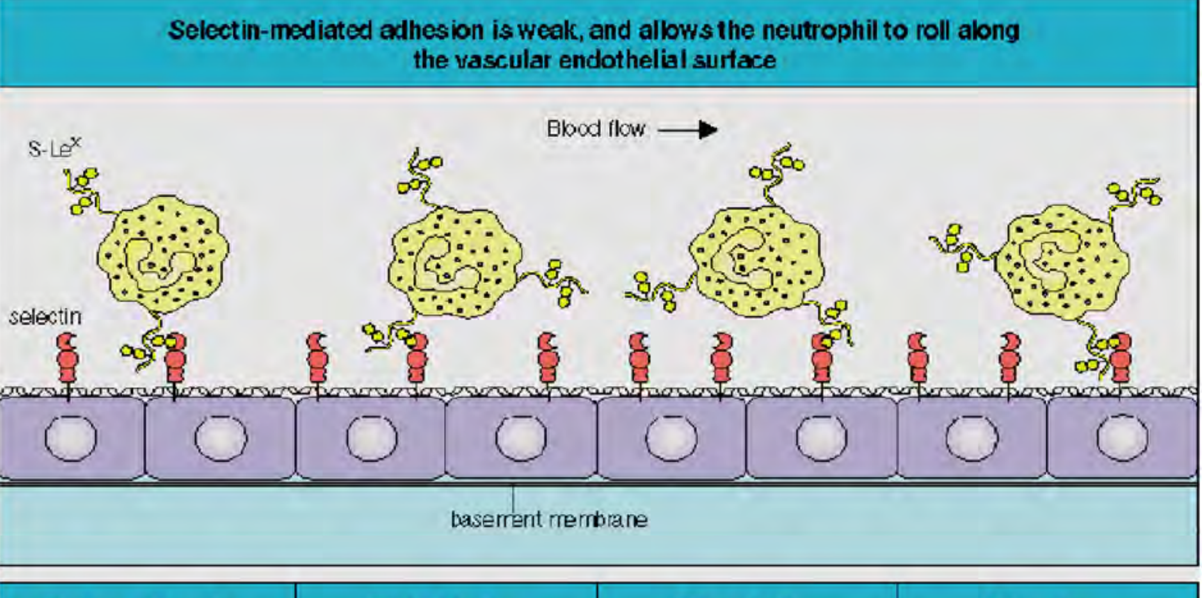
Proteines cationiques : agents microbicides retrouvés dans les granules de certains neutrophiles spécialement les éosinophiles

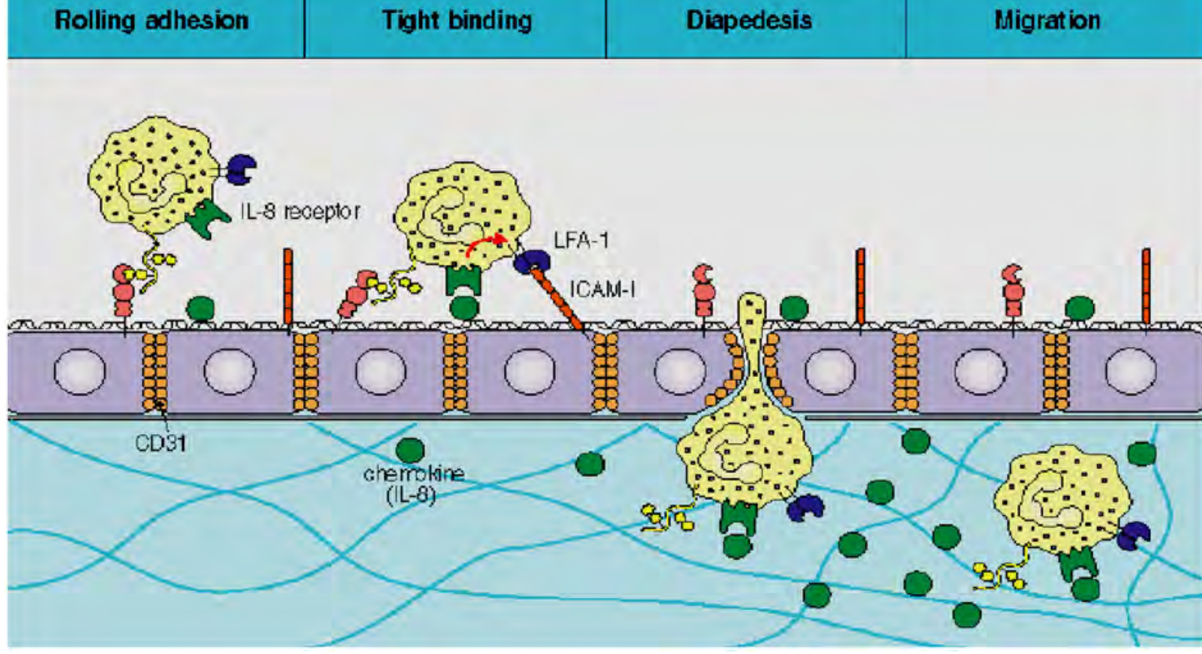
Defensines : peptides antimicrobiens (s'insèrent dans les membranes cibles)

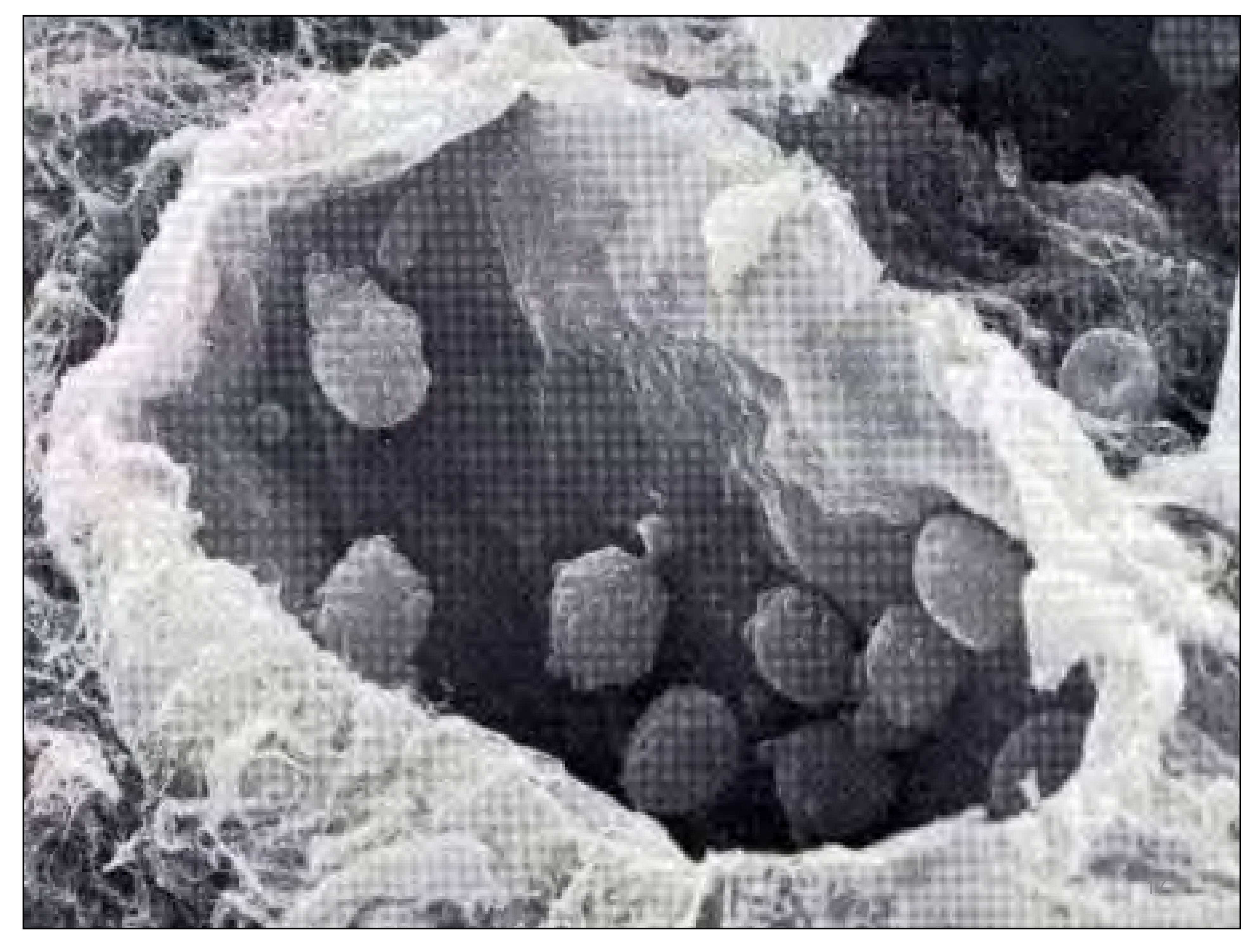
Elastase : détruit l'élastine

Protéases : détruit les protéines

Extravasation des leucocytes







Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)

Structures moléculaires qui:

- sont retrouvées chez un groupe d'agents pathogènes
- ne sont pas retrouvés dans les tissus de l'hôte
- n'évoluent pas rapidement

Exemples:

- LPS – lipopolysaccharide de la paroi des bactéries Gram (-)
- Peptidoglycane (PGN)
- Acide lipoteichoique des bactéries Gram (+)
- Mannanes de la parois des levures
- Glycolipides des mycobactéries
- DNA non méthylé (CpG-DNA) déoxyCytidylate-phosphate-déoxyGuanylate
- RNA double brin (retrouvé chez certains virus)

Pattern Recognition Receptor (PRRs)

- Caractéristiques diffèrentes des récepteurs spécifiques de l'Ag mis en jeu au cours de l'immunité adaptative
  - Ne sont pas distribués de façon clonale,
  - Ne sont pas générés par réarrangements somatiques,
- La spécificité de reconnaissance des PRRs est fixe.
  - Permettent plutôt une discrimination d'une classe de pathogènes (ex. les bactéries Gram(-) par la détection du LPS)
  - Réponse rapide qui n'implique pas les délais imposés par une expansion clonale de Ly comme lors des réponses adaptatives.

Les Récepteurs des Phagocytes (TLRs)

- **Phagocytes: nombreux récepteurs reconnaissant la surface des pathogènes directement tels que:**
  - **le récepteur au mannose**
  - ou les **« Scavenger Receptors »** (récepteurs éboueurs) qui reconnaissent des **polymères anioniques** ou les **lipoprotéines acétylées** de faible densité

- **Liaison des pathogènes aux macrophages induit des R.I. innées autres que phagocytose et stimule l'induction des R.I. adaptées**
  - **Voie d'activation de tels signaux est déclenchée par une famille de récepteurs transmembranaires conservés au cours de l'évolution et qui semblent fonctionner exclusivement comme des récepteurs de signalisation.**
  - *Ces récepteurs **« Toll-Like-Receptors »** décrits pour la première fois chez la **drosophile** où le TLR induit la production de petits peptides anti-fongiques en réponse à des infections par des champignons.*

Distribution cellulaire des TLR (quelques exemples)

TLR1 : MDC, PDC
TLR2 : MDC, macrophages, mast cells
TLR3 : MDC
TLR4 : macrophages, MDC, B cells, Treg, mast cells
TLR5 : MDC, Treg
TLR6 : MDC
TLR7 : PDC, Treg
TLR8 : MDC, Treg
TLR9 : PDC, mast cells
TLR10 : MDC

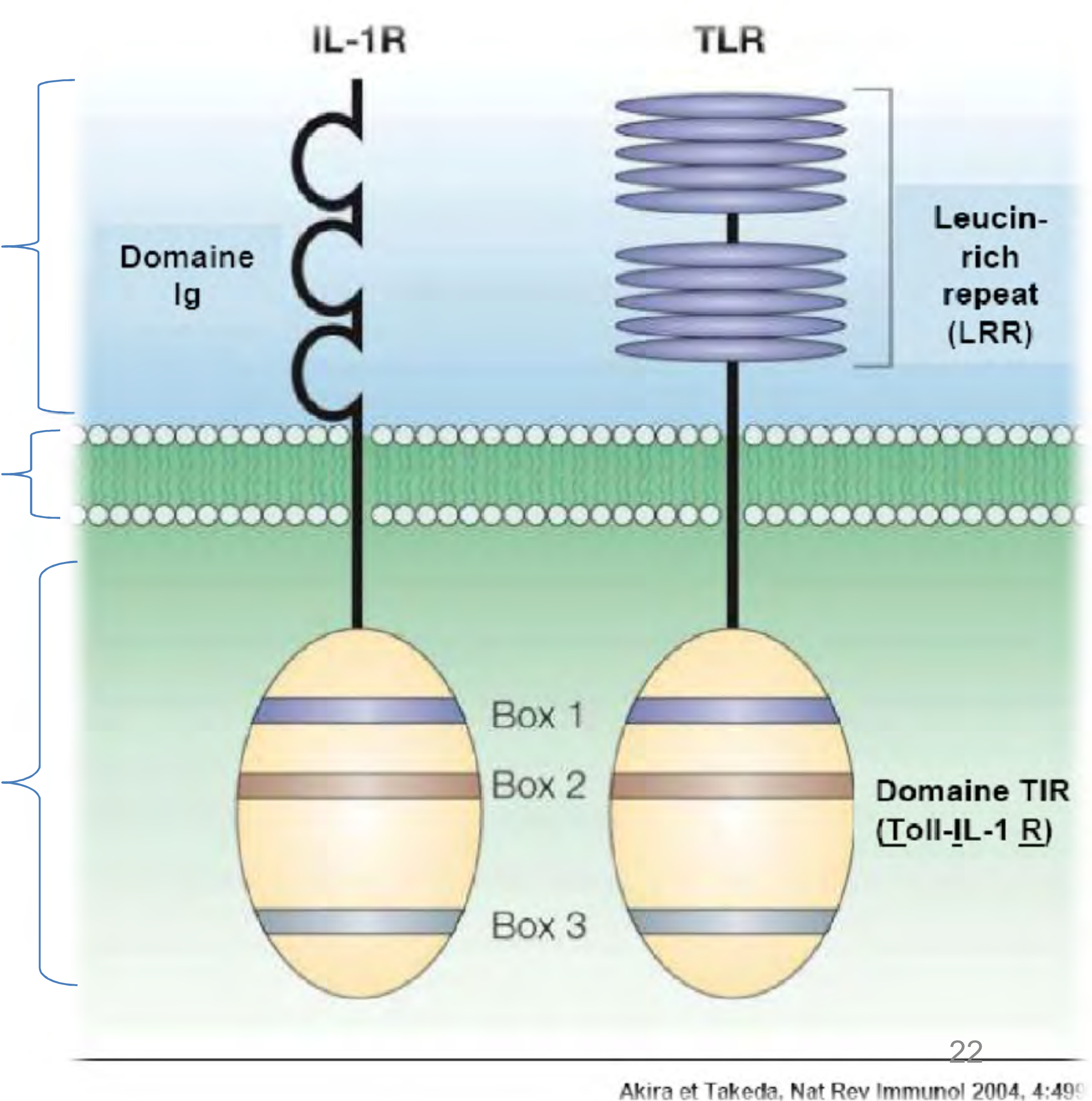
Structure et gènes :

Les TLR ont une structure divisée en trois domaines:

I. Le premier est extracellulaire, riche en leucine (*leucine rich repeats* **LRR)** responsable de la reconnaissance des éléments du pathogène.

II. Le deuxième est transmembranaire.

III. Le dernier domaine, C-terminal, est cytoplasmique et comprend une séquence *Toll/IL-1 receptor* **(TIR)** qui ressemble à celle du récepteur de l'IL1 et qui est responsable de la transduction du signal.





Ligands des TLR

I. Reconnaissant des structures particulières exogènes sur les microorganismes :

*Pathogen-Associated Molecular Patterns **(PAMPs)***

*Les **PAMPs** sont caractérisés par trois propriétés :*

a) Absents des cellules de l'hôte.
b) Communs à de nombreuses espèces de microorganismes, permettant la reconnaissance de l'énorme diversité des microbes par un nombre restreint de récepteurs.
c) Essentiels à la survie des microorganismes, ce qui limite l'apparition de mutants échappant à la reconnaissance.

II. Reconnaissant des structures endogènes :

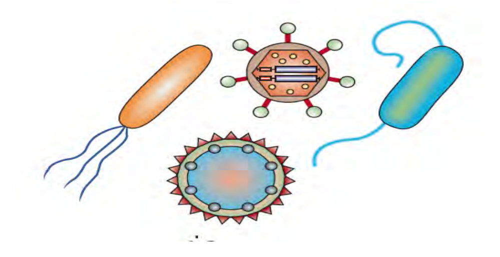
*Damage-Associated Molecular Patterns **(DAMPs)***

- *Motifs moléculaires provenant de soi endommagé.*
- *Pourraient expliquer l'intervention des TLR dans la physiopathologie de certaines maladies.*

TLR

Toll-like receptors et leur ligands

5.1. Détection des microorganismes :



✓ Effectuée essentiellement par les cellules dendritiques, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles

✓ Ces cellules scannent le monde extérieur à travers la peau et les muqueuses mais également le monde intérieur puisqu'elles se déplacent via le sang et la lymphe (cellules dendritiques).

✓ Les cellules épithéliales détectent également les pathogènes aux portes d'entrées.

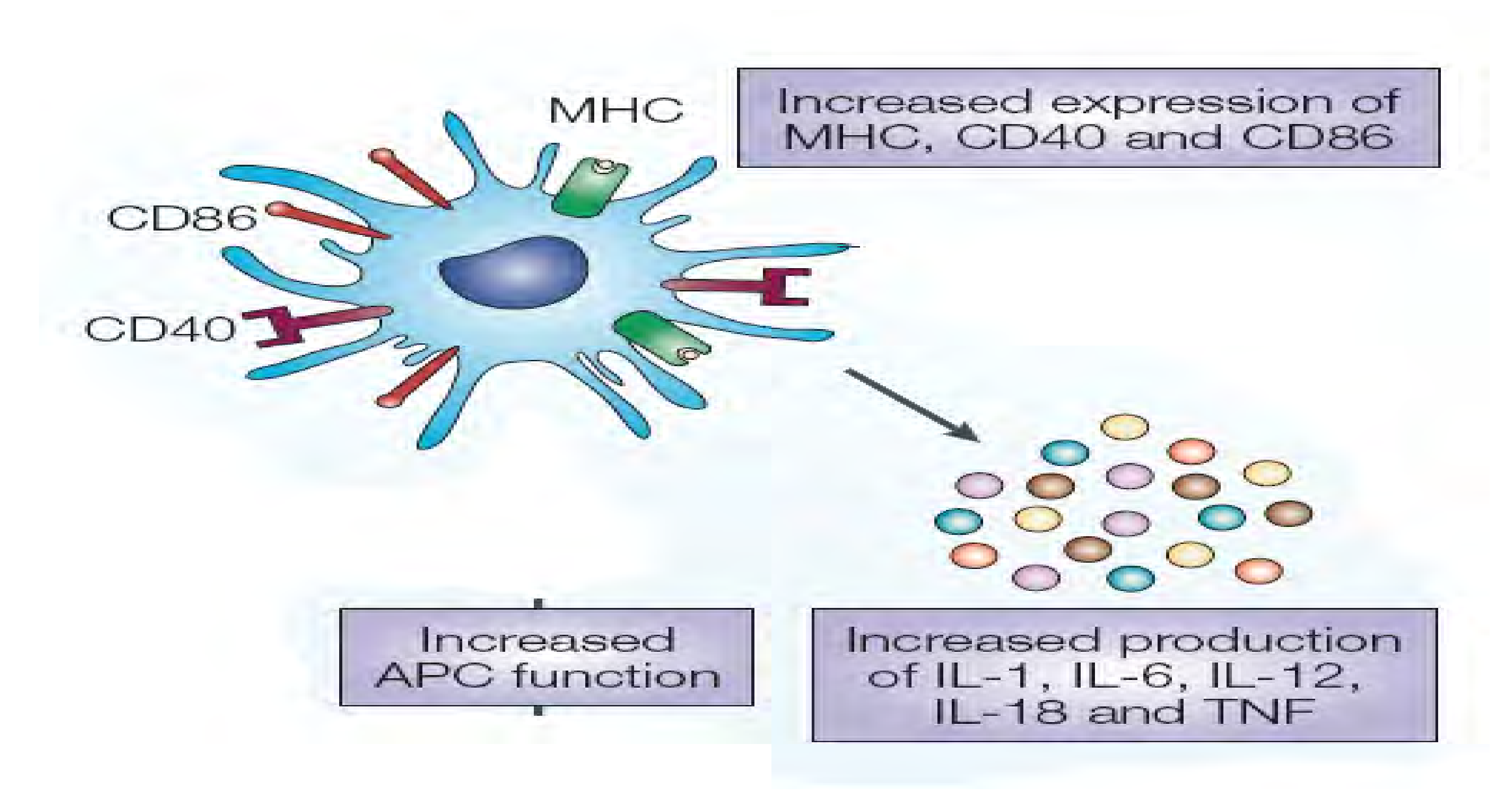
✓ La reconnaissance du pathogène signale son arrivée et, selon les TLR engagés, informe sur le type d'agent infectieux.

TLR

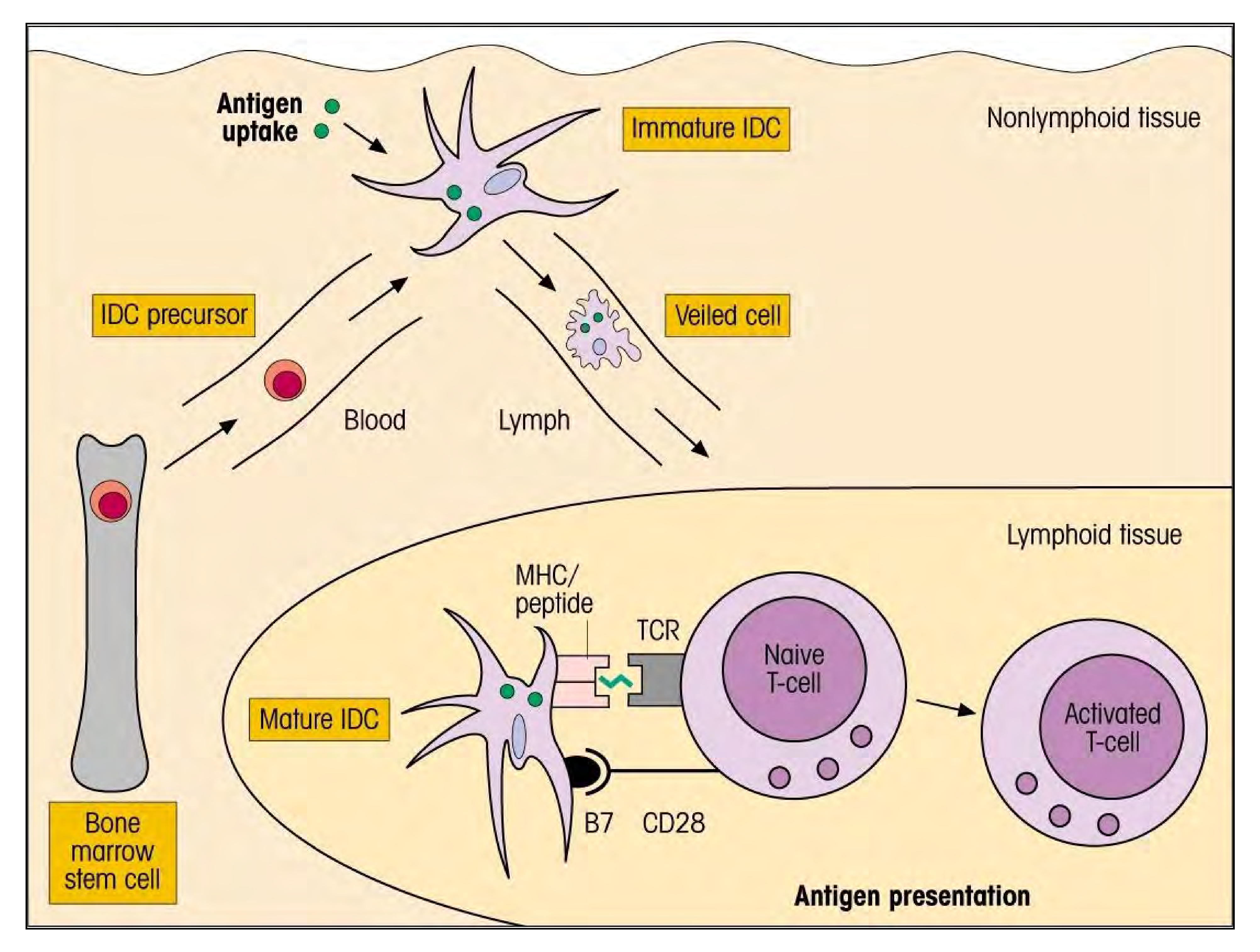
5.2 Initiation de la réponse effectrice :

Au niveau de la cellule:

- CPA: CDs, Mo/MØ…



- MØ,PNN: explosion oxydative (radicaux oxygénés)


Antigen uptake
Immature IDC
Nonlymphoid tissue
IDC precursor
Veiled cell
Blood
Lymph
Lymphoid tissue
MHC/ peptide
TCR
Naive T-cell
Activated T-cell
Mature IDC
B7
CD28
Bone marrow stem cell
Antigen presentation

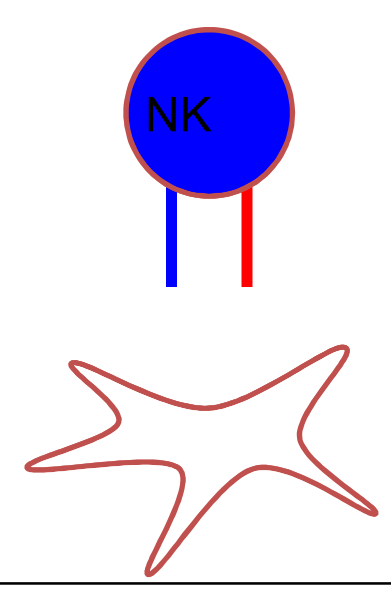
Les cellules NK

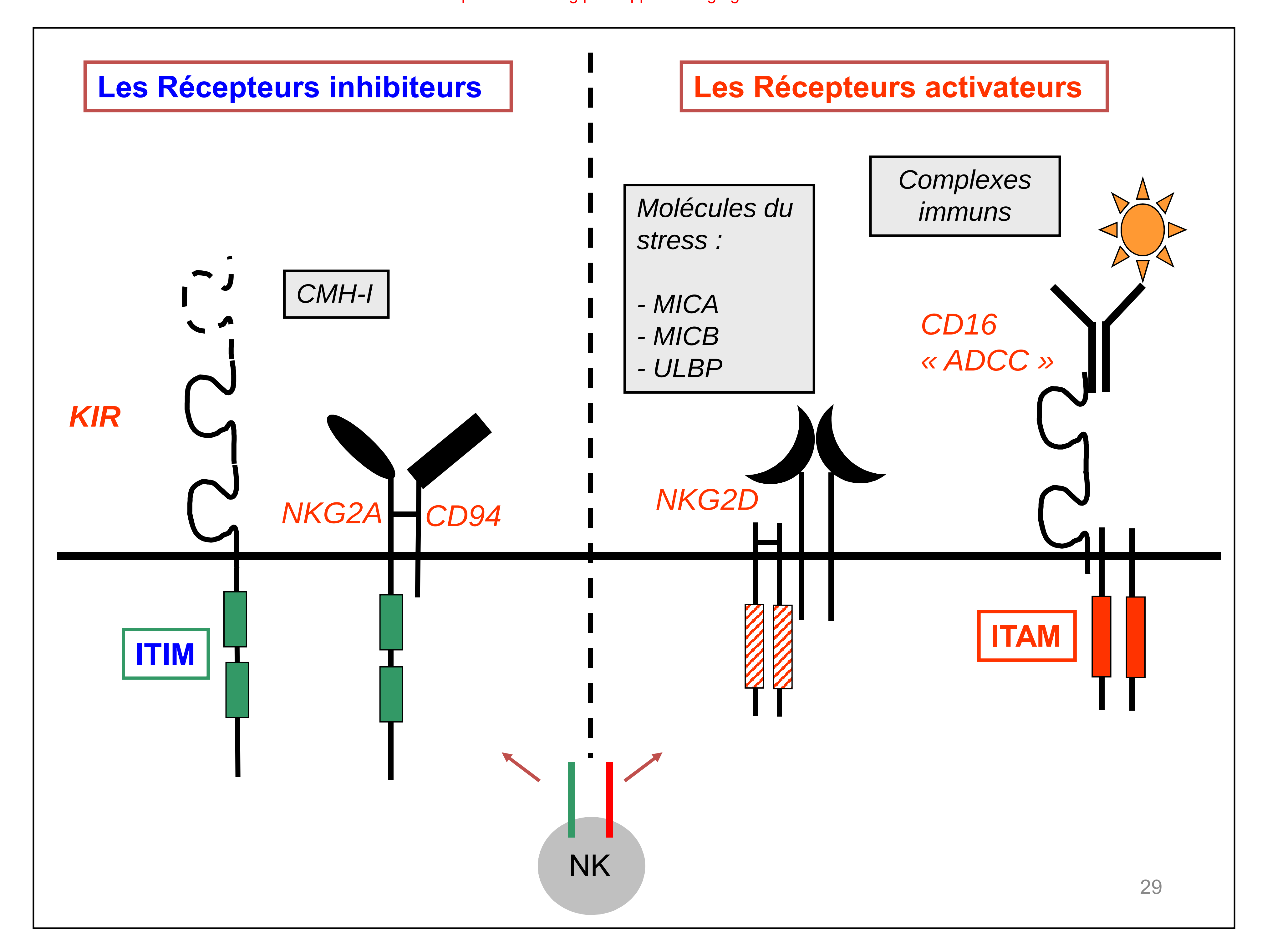
« Ce n'est pas l'absence de molécules du CMH de classe I qui déclenche l'activation des lymphocytes NK mais la présence de ligands activateurs non compensée par des signaux inhibiteurs suffisants »

Notion d'équilibre / balance des signaux act et inh

Ainsi, l'absence de molécules du CMH-I ne suffit pas à rendre certaines cellules sensibles à la lyse NK, par exemple :

- *globules rouges*
- *neurones*
- *hépatocytes*





Les Récepteurs inhibiteurs
Les Récepteurs activateurs
Complexes immuns
Molécules du stress :
- MICA
- MICB
- ULBP
CMH-I
CD16
« ADCC »
KIR
NKG2A
CD94
NKG2D
ITIM
ITAM
NK

Mécanismes effecteurs

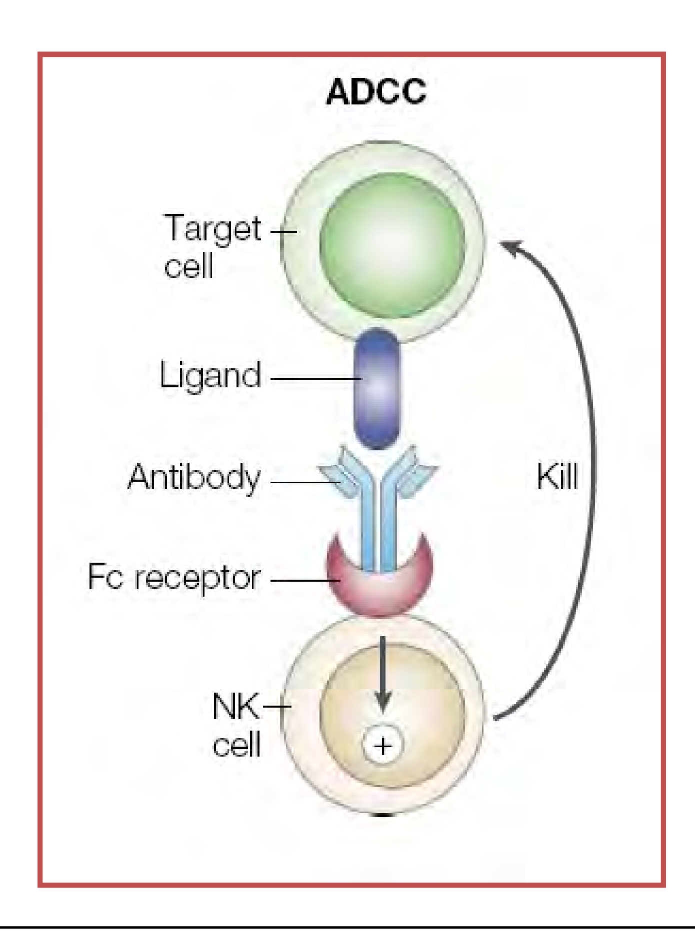
- Lyse de la cible selon 4 systèmes :
  - ADCC
  - Perforin-granzyme
  - Fas/FasL
  - TRAIL/TRAIL-R

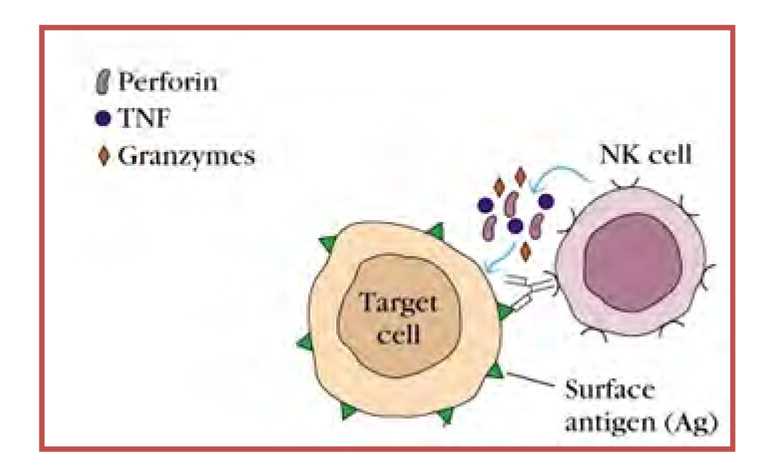
- Synthèse de cytokines : TNF-α, IFN-γ, GM-CSF :
  - Orientation Th1
  - Activation MΦ et des DC

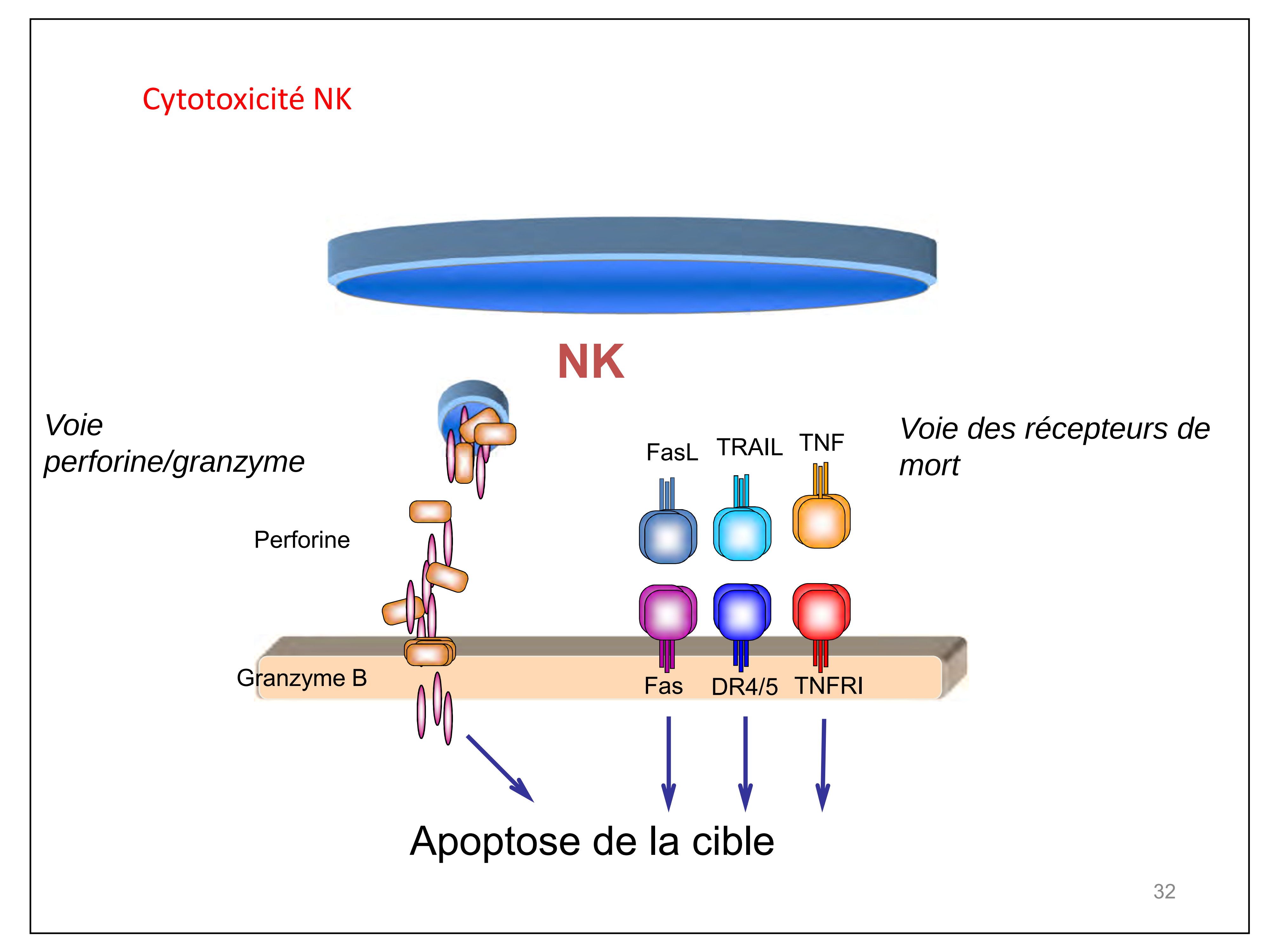
- Synthèse de chimiokines inflammatoires : CCL3, CCL4, CCL5 :
  - Recrutement MΦ
  - DC immatures
  - T activés

L'ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac

- La cible est reconnue par Ac
- Complexe cellule cible / Ac reconnu via partie Fc par un Fc-R de la NK (FcγR-III=CD16)
- Déclenchement de la lyse / dégranulation






Cytotoxicité NK
NK
Voie perforine/granzyme
Perforine
Granzyme B
FasL
TRAIL
TNF
Voie des récepteurs de mort
Fas
DR4/5
TNFRI
Apoptose de la cible
32

Les cellules NK

